

Унифицированный дизайн валидации методик контроля качества компонентов крови

Е.Н. Калинина, Е.С. Кормщикова, Н.С. Вильданова, Ф.С. Шерстнев

*Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72*

Резюме

Обеспечение качества трансфузионных сред – основополагающий принцип функционирования всех учреждений службы крови, позволяющий гарантировать безопасность реципиента. Неотъемлемой частью процесса заготовки гемокомпонентов является их лабораторное тестирование, достоверность и воспроизводимость результатов которого возможно доказать посредством проведения валидации аналитических методик. Цель исследования – определить правила планирования и выполнения валидационных испытаний методик контроля качества компонентов крови, включая проверку их соответствия установленным критериям приемлемости. **Материал и методы.** Проведен анализ литературы по вопросам безопасности гемокомпонентов и качества лабораторных исследований с оценкой прикладной значимости приведенных сведений. **Результаты и их обсуждение.** По итогам проделанной работы создана унифицированная модель для подтверждения точности определения показателей безопасности трансфузионных сред, что способствует повышению качества донорского биоматериала и эффективности терапии. **Заключение.** Представленный дизайн валидации актуален для медицинских организаций, работающих в сфере донорства крови и ее компонентов.

Ключевые слова: компоненты крови, контроль качества, показатели безопасности, аналитические методики, валидация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Калинина Е.Н., e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Для цитирования: Калинина Е.Н., Кормщикова Е.С., Вильданова Н.С., Шерстнев Ф.С. Унифицированный дизайн валидации методик контроля качества компонентов крови. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(1):79–87. doi: 10.18699/SSMJ20230108

A unified design for validation of methods for quality control of blood components

E.N. Kalinina, E.S. Kormshchikova, N.S. Vildanova, F.S. Sherstnev

*Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72*

Abstract

Quality assurance of transfusion media is a fundamental principle of the functioning of all blood service institutions, allowing guaranteeing the safety of the recipient. An integral part of the procuring process of blood components is their laboratory testing, which results reliability and reproducibility can be proved by carrying out of validation of analytical methods. The aim of the study was to define the rules for planning and carrying out validation tests of methods for quality control of blood components, including verification of their compliance with established acceptance criteria. **Material and methods.** The analysis of the literature about the safety of blood components and the quality of laboratory tests was carried out with an assessment of the applied significance of the information proved. **Results and discussion.** As a result of the work done, a unified model for confirming of the accuracy of determining of the safety indicators of

transfusion media was created, which contributes to improving of the quality of donor biomaterial and the effectiveness of therapy. **Conclusions.** The presented validation design is relevant for medical organizations working in the sphere of blood donation and its components.

Key words: blood components, quality control, safety indicators, analytical methods, validation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Kalinina E.N., e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Citation: Kalinina E.N., Kormshchikova E.S., Vildanova N.S., Sherstnev F.S. A unified design for validation of methods for quality control of blood components. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):79–87. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230108

Введение

Создание системы безопасности трансфузионных сред является задачей каждого учреждения службы крови. На сегодняшний день это регламентировано как в нашей стране, так и за рубежом [1–3]. Функционирование указанной системы включает в себя обязательное лабораторное тестирование гемокомпонентов, главный принцип которого – обеспечение точности результатов. Минздравом России и Международной организацией по стандартизации предписано использование контрольных материалов, построение статистических карт [4–6]. Однако в инструкциях по применению наборов реагентов и руководствах по эксплуатации анализаторов не предусмотрена возможность исследования трансфузионных сред. В связи с этим в настоящее время в сфере донорства крови и ее компонентов особую актуальность приобрела валидация аналитических методик, т.е. документированное подтверждение их пригодности для использования по назначению путем проверки соответствия принятым критериям. Такая процедура позволяет с высокой степенью надежности гарантировать воспроизводимость и достоверность определения показателей безопасности заготовленного биоматериала и, как следствие, минимизировать риск причинения вреда жизни и здоровью реципиента. Это свидетельствует о необходимости унификации дизайна валидационных испытаний.

Целью исследования послужила разработка алгоритма планирования и выполнения валидационных испытаний методик контроля качества компонентов крови с оценкой их соответствия заданным критериям приемлемости.

Материал и методы

Для изучения международного опыта валидации аналитических методик проведен обзор отечественных и зарубежных нормативных актов и научных публикаций. Методология работы заключалась в систематизации информации и по-

иске способов ее практического применения с учетом специфики учреждений службы крови и требований законодательства. Уделено внимание правовой базе в области фарминдустрии, смежной с медициной.

Настоящее исследование включало в себя идентификацию образцов для анализа, контролируемых параметров и методик их оценки, определение объема испытаний, выбор статистических моделей, установление критериев приемлемости. Выделены три группы гемокомпонентов: эритроцитсодержащие среды, концентрат тромбоцитов и свежемороженая плазма (СЗП). Перечень проверяемых показателей безопасности сформирован согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 [1]. По итогам тестирования 42 эритроцитсодержащих компонентов крови, 14 проб СЗП и 14 образцов концентрата тромбоцитов, а также сопоставления данных двух научных центров нашей страны рекомендованы оптимальные методы лабораторного анализа [7–11].

Международная нормативная база не содержит требований к проведению валидации аналитических методик в учреждениях службы крови. В то же время для отечественных и зарубежных производителей лекарственных средств подобный алгоритм утвержден [12–14]. В связи с этим дизайн испытаний описан на основании ОФС.1.1.0012.15 [12] с учетом информации, приведенной в научных публикациях [7–11]. Статистическую обработку данных допустимо проводить в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 [13].

Результаты и их обсуждение

Установлены единые правила валидации методик оценки показателей безопасности трансфузионных сред. В основе всех рекомендованных методов лежат количественные тесты, разрешенные для клинического анализа крови и других биологических жидкостей человека. Их чувствительность и диапазон измерения указаны в инструкциях по применению наборов реагентов,

паспортах и руководствах по эксплуатации оборудования, правильность и линейность обеспечиваются регулярным внутрिलाбораторным контролем качества и автоматической калибровкой приборов. В связи с этим пригодность методик для исследования гемокомпонентов может быть доказана путем проверки специфичности, сходимости и промежуточной прецизионности.

Возможность однозначного выявления аналита в присутствии посторонних примесей и сопутствующих веществ – обязательное условие, гарантирующее достоверность получаемых данных. При планировании валидационных испытаний целесообразно предусмотреть тестирование образцов «плацебо», не содержащих определяемого компонента. Применительно к трансфузионным средам в качестве таких проб могут использоваться антикоагулянты и взвешивающие растворы. Их исследование позволяет оценить влияние состава консервантов и растворителей на результат анализа.

Воспроизводимость методики отражает степень разброса значений целевого параметра в серии измерений, проведенных для одного и того же образца с соблюдением полной идентичности процедуры. Повторяемость данных можно проверить, выполнив не менее шести определений показателя в пробе в течение небольшого промежутка времени без смены оператора. Поскольку характеристики разных доз биоматериала в значительной мере зависят от индивидуальных особенностей доноров, обязательно следует учитывать биологическое разнообразие заготавливаемых трансфузионных сред. Целесообразно тестирование трех или более образцов компонентов крови каждого наименования в соответствии с утвержденной номенклатурой.

Одним из важнейших факторов, определяющих качество лабораторных исследований, является компетентность персонала, владение методами анализа, умение пользоваться аппаратурой. Важно доказать сопоставимость результатов при контроле разными сотрудниками одинаковых проб. Для этого необходимо все описанные выше испытания повторить еще одному аналитику в другой день. Если позволяют имеющиеся мощности подразделения, необходимо привлекать всех компетентных исполнителей, использовать несколько комплектов аналогичного оборудования. Такой подход повышает объективность оценки, так как дает возможность полноценно проверить прецизионность валидируемой методики на базе конкретной лаборатории.

Неотъемлемая часть валидации – статистическая обработка данных. Специфичность характеризует методику качественно, показывая

возможность адекватно идентифицировать искомый компонент в образце и нивелировать влияние мешающих факторов. Числовым выражением сходимости является коэффициент вариации (CV_n , %). Оценка промежуточной прецизионности включает в себя сравнение выборок. Посредством расчета коэффициента Фишера (F) проверяют значимость различий в повторяемости результатов при изменении условий анализа (оператора, приборов, даты). О статистической эквивалентности средних значений судят по коэффициенту Стьюдента (t). Относительное стандартное отклонение, рассчитанное исходя из средневзвешенной дисперсии и среднего арифметического для объединенной выборки (CV_m , %), отражает общий разброс результатов.

Проведение описанных вычислений само по себе не позволяет доказать пригодность валидируемой методики для исследования компонентов крови. Чтобы сделать окончательный вывод, экспериментально найденные значения статистических характеристик необходимо сопоставить с заранее заданными критериями приемлемости. Специфичность можно считать подтвержденной, если при тестировании отрицательных проб показания прибора не превышают допустимой погрешности измерения, указанной в паспорте. Однако это правило действует только в случае удовлетворительных данных текущего анализа калибраторов и контрольных материалов. Метрологическая оценка методов тестирования трансфузионных сред, проведенная в ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, дала возможность установить максимальные показатели CV_n и CV_m . Рассчитанные коэффициенты F и t должны быть не выше их критических значений, приведенных в справочной литературе в зависимости от доверительной вероятности (p) и числа степеней свободы (f).

При определении объема работ необходимо учитывать индивидуальные особенности методики, что позволит оптимизировать трудозатраты, расход реактивов и вспомогательных материалов, потребление воды и энергоресурсов. Допустимо не проверять специфичность выявления аналита, если она подтверждается в рамках тестирования калибраторов и контролей (стандартных образцов, эталонов). В случае невозможности проведения внутрिलाбораторного контроля качества следует расширить перечень валидационных характеристик и предусмотреть проверку правильности определения. При этом номинальное значение показателя должно находиться в пределах доверительного интервала среднего результата.

Помимо планирования и выполнения испытаний, немаловажную роль играет докумен-

тирование процесса. Корректное ведение записей – гарантия прослеживаемости действий и объективности оценки, что способствует точно-му, безошибочному повторению аналитических операций. При оформлении плана валидации следует приводить объем и сроки испытаний, состав рабочей группы, полное описание процедуры тестирования, достаточное для воспроизведения, условия выполнения, последовательность математических и статистических расчетов, оцениваемые характеристики, критерии приемлемости. Распределение ответственности определяется наличием подписи разработчика, а также виз согласования и утверждения. Протокол валидации должен содержать перечень оборудования, реагентов и расходных материалов, первичные экспериментальные данные (показания приборов, распечатываемые бланки и т.п.), результаты вычислений, подписи исполнителей. Статистические выкладки, выводы и заключение о пригодности методики для контроля качества компонентов крови, рекомендации по устранению выявленных откло-

нений целесообразно отражать в согласованном и утвержденном отчете о валидации.

В случае обнаружения несоответствий надлежит предпринять корректирующие действия и повторить описанные мероприятия. Кроме того, ревалидация требуется при изменении технологии заготовки гемокомпонентов, их номенклатуры, перечня проверяемых параметров и методик их анализа.

Дизайн валидационных испытаний методик контроля качества гемокомпонентов представлен в табл. 1–3.

Предлагаемый алгоритм базируется на положениях действующих законодательных актов и данных метрологической оценки лабораторных методов, практикуемых в трансфузиологии.

Вариабельность данных лазерной проточной цитофлуориметрии зависит от типа идентифицируемых клеток и состава гемокомпонента (см. табл. 1–3). В настоящее время известно несколько специализированных наборов реагентов [7–11], что также влияет на воспроизводимость этой методики.

Таблица 1. Дизайн валидации методик контроля качества тромбоцитного концентрата

Table 1. Validation design for quality control methods of platelet concentrate

Показатель безопасности	Метод анализа	Объем испытаний	Критерии приемлемости ¹
Содержание тромбоцитов	Унифицированный метод подсчета в 2-сеточной камере Горяева ²	Испытуемые образцы: – 3 пробы тромбоконцентрата от разных донаций; – по 1 образцу каждого взвешивающего раствора и антикоагулянта. Количество испытаний: – 6-кратное тестирование каждой пробы;	$CV_n \leq 18,6\%$ $CV_m \leq 18,6\%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i,0} \leq \delta$ $\varepsilon \leq \Delta \bar{x}$
	Кондуктометрия с гидродинамическим фокусированием		– повтор испытаний при изменении условий анализа; – при использовании камеры Горяева – 1-кратный анализ пробы аппаратным методом
Остаточное содержание лейкоцитов	Лазерная проточная цитофлуориметрия	– повтор испытаний при изменении условий анализа; – при использовании камеры Горяева – 1-кратный анализ пробы аппаратным методом	$CV_n \leq 17,5\%$ $CV_m \leq 17,5\%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i,0} \leq \delta$
pH (при +22 °C) в конце срока годности	Потенциометрический метод		$CV_n \leq 1,0\%$ $CV_m \leq 1,0\%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$

Примечание: ¹ – при удовлетворительных результатах внутрилабораторного контроля качества исследований; ² – при отсутствии возможности анализа контрольных материалов необходима оценка правильности методики; CV_n и CV_m – коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение) в условиях сходимости и промежуточной прецизионности соответственно; F и $F_{cr.}$ – расчетное и критическое значения критерия Фишера соответственно; t и $t_{cr.}$ – расчетное и критическое значения критерия Стьюдента соответственно; p – доверительная вероятность (рекомендуется $p = 95\%$); f – число степеней свободы; $Y_{i,0}$ – показания прибора при анализе образцов «плацебо»; δ – допустимая погрешность измерения согласно документации на оборудование; ε – абсолютная ошибка определения (разность между средним результатом и истинным значением, полученным при исследовании образца на гематологическом анализаторе с помощью валидированной эталонной методики); $\Delta \bar{x}$ – полуширина доверительного интервала среднего результата.

Таблица 2. Дизайн валидации методик контроля качества СЗП

Table 2. Validation design for quality control methods of fresh frozen plasma

Показатель безопасности		Метод анализа	Объем испытаний	Критерии приемлемости ¹
Фактор VIII		Клоттинговый метод		$CV_n \leq 7,8 \%$ $CV_m \leq 7,8 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{t0} \leq \delta$
Остаточное содержание клеток	Эритроциты	Лазерная проточная цитофлуориметрия	Испытуемые образцы: – 3 пробы плазмы от разных донаций; – по 1 образцу каждого антикоагулянта. Количество испытаний: – 6-кратное тестирование каждой пробы; – повтор испытаний при изменении условий анализа	$CV_n \leq 18,8 \%$ $CV_m \leq 18,8 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{t0} \leq \delta$
	Лейкоциты			$CV_n \leq 29,9 \%$ $CV_m \leq 29,9 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{t0} \leq \delta$
	Тромбоциты			$CV_n \leq 21,2 \%$ $CV_m \leq 21,2 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{t0} \leq \delta$

Примечание: ¹ – при удовлетворительных результатах внутрилабораторного контроля качества исследований. Ост. обозн. см. в примечаниях к табл. 1.

Поскольку нормы точности для определения показателей безопасности СЗП не регламентированы ни в нашей стране, ни за рубежом, представленные в табл. 2 критерии приемлемости установлены на основании опубликованных данных об эмпирически найденных приписанных характеристиках сходимости соответствующих аналитических методик [8, 11]. При проверке специфичности и промежуточной прецизионности рекомендуется придерживаться требований общих фармакопейных статей [12, 13].

За максимально допустимые значения CV_n и CV_m при оценке количества клеток в тромбоцитном концентрате (см. табл. 1) и эритроцитсодержащих средах (см. табл. 3) приняты величины, полученные опытным путем [9–11]. Аналогичный показатель для измерения рН определяли, руководствуясь ОФС.1.2.1.0004.15 [15]. Данный документ предписывает регулярное исследование стандартных буферных растворов, результат тестирования которых не должен отличаться от номинальной величины более чем на 0,05 ед. Известно, что рН тромбоцитных компонентов крови не может превышать 6,4 [1], а сходимость потенциометрического метода выражена приписанной характеристикой 0,4 % [10, 11]. С учетом этого сформулирован соответствующий критерий прецизионности (см. табл. 1). Кроме того, текущий

анализ эталонов подтверждает специфичность выявления ионов H^+ . Нормы точности для показателей «Гемоглобин», «Гематокрит» и «Гемолиз» (гемоглобин в сыворотке) приведены в приказах Минздрава России [4, 5].

При отсутствии возможности проведения внутрилабораторного контроля качества при подсчете числа тромбоцитов в камере Горяева (см. табл. 1), оценке содержания гемоглобина гемиглобинцианидным методом и гематокрита путем центрифугирования в капиллярах (см. табл. 3) рекомендована проверка правильности результатов анализа путем их сравнения с истинным значением. В качестве номинальной величины допустимо использовать данные тестирования испытуемого образца с применением эталонной методики, пригодность которой доказана посредством валидации и регулярного тестирования специализированных контрольных материалов. Для этого в рамках настоящего алгоритма предлагается в ходе испытаний перечисленных методов определять содержание гемоглобина, гематокрита и количество тромбоцитов в пробах на зарегистрированном гематологическом анализаторе. Степень гемолиза вычисляется исходя из уровня общего и свободного гемоглобина и значения гематокрита. В этом случае эталонная методика – аппаратное

Таблица 3. Дизайн валидации методик контроля качества эритроцитсодержащих компонентов крови

Table 3. Validation design for quality control methods of erythrocyte-containing blood components

Показатель безопасности	Метод анализа	Объем испытаний	Критерии приемлемости ¹	
Гемоглобин	Гемиглобинцианидный метод (метод 1) ²	Испытуемые образцы: – 3 пробы гемокомпонентов от разных донаций; – по 1 образцу каждого взвешивающего раствора и антикоагулянта. Количество испытаний: – 6-кратное тестирование каждой пробы; – повтор испытаний при изменении условий анализа; – при оценке гематокрита унифицированным методом и содержания гемоглобина гемиглобинцианидным методом – 1-кратный анализ пробы аппаратным методом	$CV_n \leq 4,0 \%$ $CV_m \leq 4,0 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i0} \leq \delta$ $\varepsilon \leq \Delta x$	
	SLS-метод (метод 2)		$CV_n \leq 4,0 \%$ $CV_m \leq 4,0 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i0} \leq \delta$	
Гематокрит	Унифицированный метод центрифугирования в гематокритных капиллярах (метод 1) ²		$CV_n \leq 2,4 \%$ $CV_m \leq 2,4 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i0} \leq \delta$ $\varepsilon \leq \Delta x$	
	Кондуктометрия с гидродинамическим фокусированием (метод 2), расчетное значение		$CV_n \leq 2,4 \%$ $CV_m \leq 2,4 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i0} \leq \delta$	
Гемолиз в конце срока годности (расчетный показатель)	Общий и свободный гемоглобин – метод 1, гематокрит – метод 1 ²		унифицированным методом и содержания гемоглобина гемиглобинцианидным методом – 1-кратный анализ пробы аппаратным методом	$CV_n \leq 23,3 \%$ $CV_m \leq 23,3 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i0} \leq \delta$ $\varepsilon \leq \Delta x$
	Общий и свободный гемоглобин – метод 2, гематокрит – метод 2			$CV_n \leq 23,3 \%$ $CV_m \leq 23,3 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i0} \leq \delta$
Остаточное содержание лейкоцитов	Лазерная проточная цитофлуориметрия		$CV_n \leq 19,8 \%$ $CV_m \leq 19,8 \%$ $F \leq F_{cr.}(P, f)$ $t \leq t_{cr.}(P, f)$ $Y_{i0} \leq \delta$	

Примечание: ¹ – при удовлетворительных результатах внутрилабораторного контроля качества исследований; ² – при отсутствии возможности анализа контрольных материалов необходима оценка правильности методики. Ост. обозн. см. в примечаниях к табл. 1

тестирование исходного биоматериала и надосадочной жидкости.

Несмотря на то что все представленные методики удовлетворяют критериям точности, подсчет числа тромбоцитов в камере Горяева и унифицированный метод определения гематокрита могут быть рекомендованы только в случае недостаточного оснащения для использования более современных инструментальных методов, которые проще и быстрее в исполнении. В пользу применения кондуктометрии свидетельствует и тот факт, что по данным метрологических ис-

пытаний коэффициент вариации при оценке количества тромбоцитов в счетной камере почти в 7 раз выше, чем при исследовании на гематологическом анализаторе [10, 11]. Возможно, причиной такого различия является менее субъективный способ интерпретации результатов при аппаратном тестировании по сравнению с микроскопией.

Разработанный алгоритм успешно апробирован в ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России. На базе учреждения осуществляется заготовка лейкоредуцированных компонентов крови, таких как

концентрат тромбоцитов, полученный методом афереза, эритроцитная взвесь, СЗП. По итогам валидации доказана возможность проведения текущего контроля качества указанных трансфузионных сред путем:

- измерения рН на приборе марки рН-150М;
- оценки количества тромбоцитов в концентрате, гематокрита, содержания общего и свободного гемоглобина с использованием гематологического анализатора Sysmex XT-4000i;
- определения активности фактора VIII с помощью автоматического коагулометра STA Compact MAX;
- проверки содержания остаточных клеток с применением лазерного проточного цитофлуориметра BD FACS Canto™ II (BD Biosciences, США), программного обеспечения FACS Diva, тест-систем BD Plasma Count (в случае исследования СЗП) и BD Leuco Count (при подсчете числа лейкоцитов в эритроцитной взвеси и концентрате тромбоцитов).

В ходе испытаний для оценки специфичности анализа в качестве образцов «плацебо» использовали 0,9%-й раствор хлорида натрия, 4%-й раствор цитрата натрия, антикоагулянты АСD-А и СРD, взвешивающие растворы SAGM и SSP+. Правильность определения подтверждали результатами регулярного тестирования эталонных буферных растворов с рН 6,86 и 9,18 (стандарт-титры СТ-рН-04.32), контрольных материалов СBC-XE (L, N, H) (R&D Systems, США), STA-System Control (N+P) (Diagnostica Stago S.A.S., Франция), BD Leucocount Control Kit (BD Biosciences).

Согласно опубликованным данным, применение метода проточной цитометрии для контроля содержания остаточных лейкоцитов в СЗП рекомендовано и по результатам исследований, проведенных в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России [7]. Аналогичность выводов, сделанных в двух научных центрах, свидетельствует об адекватности предлагаемой модели проверки пригодности аналитических методик.

Актуальность и научную новизну работы подчеркивает то, что на сегодняшний день ни в России, ни за рубежом не регламентирован порядок валидации методик оценки показателей безопасности трансфузионных сред. В то же время эта процедура – часть управления качеством, внедрение которого в учреждениях службы крови является обязательным во многих странах [1–3].

Заключение

Представленный в статье унифицированный дизайн валидационных испытаний может быть

рекомендован для использования в медицинских организациях, осуществляющих деятельность по заготовке донорской крови и ее компонентов.

Список литературы

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_328029/

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2020 № 1148н «Об утверждении требований к организации системы безопасности деятельности субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов при заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74845109/>

3. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 2020. Recommendation No. R (95) 15, 20th Edition. Available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8291904.pdf>

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.02.2000 № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». Режим доступа: <https://medica-n.ru/wp-content/uploads/2018/03/Prikaz-45-ot-07.02.2000.pdf>

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.05.2003 № 220 «Об утверждении отраслевого стандарта “Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов”». Режим доступа: <https://medica-n.ru/wp-content/uploads/2018/03/Prikaz-220-ot-26.05.2003.pdf>

6. International standard ISO 5725-2:2019 «Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method». International Organization for Standardization. Available at: <https://www.sis.se/api/document/preview/80018860/>

7. Козырева В.С., Шилова А.Н., Шкода О.В. Использование метода проточной цитометрии для контроля содержания остаточных лейкоцитов в плазме крови. *Гематол. и трансфузиол.* 2019;64(1):66–72. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-66-72

8. Никулина Н.С., Кормщикова Е.С., Калинина Е.Н., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В. Метрологическая оценка методик контроля показателей безопасности свежезамороженной плазмы. *Акту-*

альные вопросы трансфузиологии, онкогематологии и клеточной терапии: к 60-летию Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови: сб. тр. конф., Киров, 01–02 октября 2020. Киров: Флат-Принт, 2020. С. 44–56.

9. Никулина Н.С., Калинина Е.Н. Метрологическая оценка методик контроля качества эритроцит-содержащих компонентов крови. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(1):136–141. doi: 10.15372/SSMJ20190119

10. Никулина Н.С., Калинина Е.Н., Ноздрина Е.В., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В., Кормщикова Е.С. Метрологическая оценка методик контроля показателей безопасности концентратов тромбоцитов лейкоредуцированных. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(3):28–33. doi: 10.15372/SSMJ20200304

11. Калинина Е.Н., Вильданова Н.С., Кормщикова Е.С., Коновалова Е.А., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В., Ковтунова М.Е., Воробьев К.А. Контроль качества компонентов крови: выбор методов лабораторного исследования. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(1):56–61. doi: 10.18699/SSMJ20220106

12. ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С. 276–288.

13. ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С. 289–318.

14. ICH Harmonized Tripartite Guideline “Validation of analytical procedures: text and methodology”. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Q2(R1), 2005. Available at: https://www.fptl.ru/biblioteca/validaciya-metodik/ICH_Q2-R1_guideline.pdf

15. ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». В кн.: *Государственная Фармакопея Российской Федерации*. XIV изд. Т. 1. М., 2018. С.532–541.

References

1. Resolution of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019 No. 797 «On approval of the rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_328029/ [In Russian].

2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 26, 2020 No. 1148n «On approval of the requirements for the organization of a safety system for the activities of subjects of circulation of donor blood and (or) its components during the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and (or) its components». Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74845109/> [In Russian].

3. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 2020. Recommendation No. R (95) 15, 20th Edition. Available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8291904.pdf>

4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 07, 2000 No. 45 «On the system of measures to improve the quality of clinical laboratory tests in healthcare institutions of the Russian Federation». Available at: <https://medica-n.ru/wp-content/uploads/2018/03/Prikaz-45-ot-07.02.2000.pdf> [In Russian].

5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 26, 2003 No. 220 «On approval of sector standard “Rules for carrying out in-laboratory quality control of quantitative methods of clinical laboratory tests using control materials”». Available at: <https://medica-n.ru/wp-content/uploads/2018/03/Prikaz-220-ot-26.05.2003.pdf> [In Russian].

6. International standard ISO 5725-2:2019 «Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method». International Organization for Standardization. Available at: <https://www.sis.se/api/document/preview/80018860/>

7. Kozyreva V.S., Shilova A.N., Shkoda O.V. Flow cytometry for measuring residual leukocytes in blood plasma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2019;64(1):66–72. [In Russian]. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-66-72

8. Nikulina N.S., Kormshchikova E.S., Kalinina E.N., Isaeva N.V., Krivokorytova T.V. Metrological assessment of control the safety of fresh frozen plazma. *Topical issues of transfusiology, hematology oncology and cell therapy: to the 60th anniversary of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion: proc. conf.*, Kirov, 01–02.10.2020. Kirov: Flat-Print, 2020. P. 44–56. [In Russian].

9. Nikulina N.S., Kalinina E.N. Metrological evaluation of quality control methods of erythrocyte-containing blood components. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(1):136–141. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190119

10. Nikulina N.S., Kalinina E.N., Nozdrina E.V., Isaeva N.V., Krivokorytova T.V., Kormshchikova E.S. Metrological evaluation of methods for control the safety indicators of leukoreduced platelet concentrates. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(3):28–33. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200304

11. Kalinina E.N., Vildanova N.S., Kormshchikova E.S., Konvalova E.A., Isaeva N.V., Krivokorytova T.V., Kovtunova M.E., Vorobiev K.A. Quality control of blood components: selection of laboratory testing methods. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*

= *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):56–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220106

12. OFS.1.1.0012.15 “Validation of analytical methods”. In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV-th ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 276–288. [In Russian].

13. OFS.1.1.0013.15 “Statistical processing of the results of a chemical experiment”. In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV-th ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 289–318. [In Russian].

14. ICH Harmonized Tripartite Guideline “Validation of analytical procedures: text and methodology”. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Q2(R1), 2005. Available at: https://www.fptl.ru/biblioteca/validaciya-metodik/ICH_Q2-R1_guideline.pdf

15. OFS.1.2.1.0004.15 “Ionometry”. In: *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. XIV-th ed. Vol. 1. Moscow, 2018. P. 532–541. [In Russian].

Сведения об авторах:

Елена Николаевна Калинина, ORCID: 0000-0001-9754-5522, e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Елена Сергеевна Кормщикова, ORCID: 0000-0002-8158-8445, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

Наталья Сергеевна Вильданова, ORCID: 0000-0002-0791-0571, e-mail: vildanova@niigpk.ru

Филипп Сергеевич Шерстнев, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1751-8522, e-mail: sherstnev@niigpk.ru

Information about the authors:

Elena N. Kalinina, ORCID: 0000-0001-9754-5522, e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Elena S. Kormshchikova, ORCID: 0000-0002-8158-8445, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

Nataliya S. Vildanova, ORCID: 0000-0002-0791-0571, e-mail: vildanova@niigpk.ru

Filipp S. Sherstnev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1751-8522, e-mail: sherstnev@niigpk.ru

Поступила в редакцию 28.10.2022

После доработки 02.12.2022

Принята к публикации 24.12.2022

Received 28.10.2022

Revision received 02.12.2022

Accepted 24.12.2022